

Kokai 2002-255932

---

**Title of Invention: Method for Manufacturing 3-alkyl aminoazetidine**

---

(51) Int.Cl.<sup>7</sup> Identifying Symbol F I

C 07 D 205/04  
205/06

C 07 D 205/04  
205/06

**(57) [Abstract]**

**[Problem]** The present invention relates to a new method for manufacturing 3-alkyl amino-azetidine which is important as a synthetic intermediate for a variety of medicines; it relates as well to a new 3-azetidinone derivative which is used in this manufacturing method as well as a new 3-alkyl aminoazetidine • 2 TFA which is obtained [therein].

**[Means for Solving the Problem]** This is a method for manufacturing 3-alkyl aminoazetidine which is indicated by the following formula (1) (where R' is an alkyl group); it is a method which is characterized by oxidizing 1-R-3-azetidinol which is indicated by the following formula (2) (where R is a lower alkoxy carbonyl group, an aryl lower alkyl oxycarbonyl group or an aryl lower alkyl group) and N-alkyl amine is reacted with this through the following formula (3); and a 3-azetidinone derivative and 3-alkyl aminoazetidine • 2 TFA.

(19)日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2002-255932

(P2002-255932A)

(43)公開日 平成14年9月11日(2002.9.11)

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

C 0 7 D 205/04

205/06

識別記号

F I

C 0 7 D 205/04

205/06

キーワード(参考)

審査請求 未請求 請求項の数12 OL (全 8 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2001-56588(P2001-56588)

(22)出願日 平成13年3月1日(2001.3.1)

(71)出願人 000154749

株式会社片山製薬所

大阪府大阪市西淀川区姫里2丁目1番15号

202

(72)発明者 竜田 邦明

東京都杉並区松ノ木2-26-7

(72)発明者 松葉 暁

大阪府枚方市招提田近1丁目12番地の3

株式会社片山製薬所枚方工場内

(72)発明者 稲垣 隆司

大阪府枚方市招提田近1丁目12番地の3

株式会社片山製薬所枚方工場内

(74)代理人 100062144

弁理士 青山 葆 (外2名)

(54)【発明の名称】 3-アルキルアミノアゼチジンの製造方法

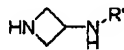
(57)【要約】

【課題】 本発明は、各種医薬品の合成中間体として重要な3-アルキルアミノアゼチジンの新規な製造方法に関するものであり、この製造方法に用いられる新規な3-アゼチジノン誘導体および得られる新規な3-アルキルアミノアゼチジン・2TFAに関する。

【解決手段】 下記の式(1)(式中、R'はアルキル基を示す)で示される、3-アルキルアミノアゼチジンの製

造方法であって、下記の式(2)(式中、Rは、低級アルコキシカルボニル基、アリール低級アルキルオキシカルボニル基、アリール低級アルキル基である)で示される1-R-3-アゼチジノールを酸化して得られる、下記の式(3)を経由し、これにN-アルキルアミンを反応させることを特徴とする方法、3-アゼチジノン誘導体および3-アルキルアミノアゼチジン・2TFA。

【化1】



(1)



(2)

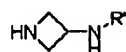


(3)

【特許請求の範囲】

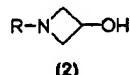
【請求項1】 下記の式(1)：

【化1】



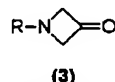
(式中、R'はアルキル基を示す)で示される、3-アルキルアミノアゼチジンの製造方法であって、下記の式(2)：

【化2】



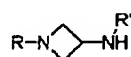
(式中、Rは、低級アルコキシカルボニル基、アリアル低級アルキルオキシカルボニル基またはアリアル低級アルキル基である)で示される1-R-3-アゼチジノールを酸化して得られる、下記の式(3)：

【化3】



(式中、Rは上記と同じ)を経由し、これにN-アルキルアミンを反応させ、下記の式(4)：

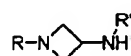
【化4】



(式中、RおよびR'は、上記と同じ)で示される1-R-3-アルキルアミノアゼチジンを得、ついでR基を脱離させることを特徴とする方法。

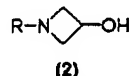
【請求項2】 下記の式(4)：

【化5】



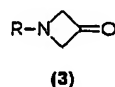
(式中、Rは、低級アルコキシカルボニル基、アリアル低級アルキルオキシカルボニル基またはアリアル低級アルキル基であり、R'は、アルキル基である)で示される1-R-3-アルキルアミノアゼチジンの製造方法であって、下記の式(2)：

【化6】



で示される1-R-3-アゼチジノール(式中、Rは、上記と同じ)を、酸化して得られる、下記の式(3)：

【化7】



(式中、Rは上記と同じ)を経由し、これにN-アルキルアミンを反応させることを特徴とする方法。

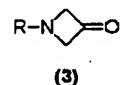
【請求項3】 上記低級アルコキシカルボニル基が、Boc(第3級ブトキシカルボニル基)であり、アリアル低級アルキルオキシカルボニル基が、ベンジルオキシカルボニル基であり、アリアル低級アルキル基が、フェニルエチル基である、請求項1または2記載の方法。

【請求項4】 上記酸化が、DMSO中で三酸化硫黄-ピリジン錯体との反応によって行われるものである、請求項1~3のいずれか1項記載の方法。

【請求項5】 上記R基がBoc基であるときの脱離が、トリフルオロ酢酸を作用させて行われ、2トリフルオロ酢酸塩として高収率で3-アルキルアミノアゼチジンを得るものである、請求項1、3および4のいずれか1項記載の方法。

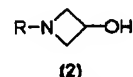
【請求項6】 下記の式(3)：

【化8】



(式中、Rは、Bocまたはフェニルエチル基である)で示される1-R-3-アゼチジノールの製造方法であって、下記の式(2)：

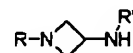
【化9】



で示される1-R-3-アゼチジノール(式中、Rは、Bocまたはフェニルエチル基である)を、DMSO中で三酸化硫黄-ピリジン錯体と反応させて、1-R-3-アゼチジノールを得ることを特徴とする方法。

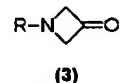
【請求項7】 下記の式(4)：

【化10】



(式中、Rは、Bocまたはフェニルエチル基であり、R'は、アルキル基である)で示される1-R-3-アルキルアミノアゼチジンの製造方法であって、下記の式(3)：

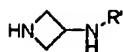
【化11】



(式中、Rは、Bocまたはフェニルエチル基である)で示される1-R-3-アゼチジノールと、N-アルキルアミンを反応させることを特徴とする方法。

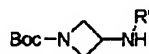
【請求項8】 下記の式(1)：

【化12】



(式、R' はアルキル基を示す)で示される、3-アルキルアミノアゼチジンの製造方法であって、下記の式(5)：

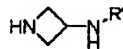
【化13】



で示される1-Boc-3-アルキルアミノアゼチジンに、トリフルオロ酢酸を作用させてBoc基を脱離させ、2トリフルオロ酢酸塩として高収率で3-アルキルアミノアゼチジンを得ることを特徴とする方法。

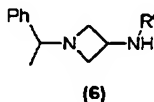
【請求項9】 下記の式(1)：

【化14】



(式、R' はアルキル基を示す)で示される、3-アルキルアミノアゼチジンの製造方法であって、下記の式(6)：

【化15】



で示される1-フェニルエチル-3-アルキルアミノアゼチジンを接触還元した後、3-R'-アミノアゼチジン・2トリフルオロ酢酸塩として3-アルキルアミノアゼチジンを得ることを特徴とする方法。

【請求項10】 1-Boc-3-アゼチジノン

【請求項11】 1-フェニルエチル-3-アゼチジノン

【請求項12】 3-R'-アミノアゼチジン・2TFA(式、R' は、メチルまたはエチル)。

【発明の詳細な説明】

【0001】

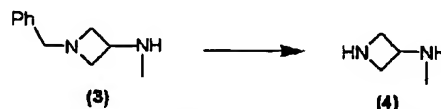
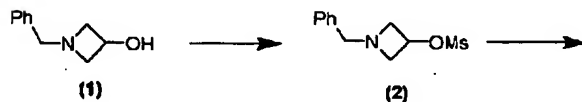
【発明が属する技術分野】本発明は、各種医薬品の合成中間体として重要な、3-アルキルアミノアゼチジンの新規な製造方法に関するものであり、この製造方法に用いられる新規な3-アゼチジノン誘導体およびこの製造方法によって得られる新規な3-アルキルアミノアゼチジンの誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】最近、窒素原子含有の4員環構造を有するアゼチジン化合物が、注目をあびてきており、各種医薬品の側鎖の修飾基として用いられ、多くの3-アルキルアミノアゼチジン類の製造法が報告されている。その一例として、3-

メチルアミノアゼチジンはニューキノロン系合成抗菌剤の側鎖の修飾基として利用されている(ニューカレント、9(3)、p34(1998))が、この合成法として1-ベンジル-3-アゼチジノール(1)をメシル化して(2)とし、メチルアミンを反応させ、(3)を合成してPdで接触還元しベンジル基を除去し、3-メチルアミノアゼチジン(4)を合成する方法が報告されている(特開平12-256311)。

【化16】



【0003】しかし、報告されているこの合成法は、メシル体とアミン類との反応が低温では進行しない。反応温度を150℃まで上げると反応は進行するが副生成物も多いため、収率も低く、高純度の3-メチルアミノアゼチジンを得る事は出来なかった。

【0004】本発明者らは各種医薬品の合成中間体、特にニューキノロン系合成抗菌剤の側鎖の修飾基として利用されている3-アルキルアミノアゼチジンの優れた製造方法を鋭意研究し、高収率、高純度の3-アルキルアミノアゼチジンの製造方法を完成させた。

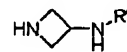
【0005】

【課題を解決するための手段】従来の技術が3-アゼチジノールをメシル化し、すなわち、OH基の誘導体に、アルキルアミンを反応させているのに対して、本発明はOH基を酸化して一旦C=O基とし、この3-アゼチジノン誘導体を経由して、これにアルキルアミンを反応させるものである。

【0006】しかし、OHからC=O基への通常の酸化手段では、3-アゼチジノンを収率良く得ることができなかった。1-R-3-アゼチジノン(式、Rは、Bocまたはフェニルエチル基である)が新規化合物であることはこれを支持するものである。DMSO中でN-クロロスクシンイミド(NCS)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、無水トリフルオロ酢酸(TFA)等の酸化手段を検討したが、驚くべきことにDMSO中三酸化硫黄-ピリジン錯体を用いると効率よく3-アゼチジノンを得ることができた。

【0007】従って、本発明の第1は、下記の式(1)：

【化17】

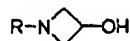


(式、R' はアルキル基を示す)で示される、3-アル

キルアミノアゼチジンの製造方法であって、下記の式

(2) :

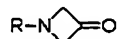
【化1.8】



(2)

(式中、Rは、低級アルコキシカルボニル基、アリール低級アルキルオキシカルボニル基またはアリール低級アルキル基である)で示される1-R-3-アゼチジノールを酸化して得られる、下記の式(3) :

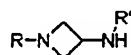
【化1.9】



(3)

(式中、Rは上記と同じ)を経由し、これにN-アルキルアミンを反応させ、下記の式(4) :

【化2.0】



(4)

(式中、RおよびR'は、上記と同じ)で示される1-R-3-アルキルアミノアゼチジンを得、ついでR基を脱離させることを特徴とする方法である。

【0008】本発明の第2は、上記反応式において、式(2)で示される1-R-3-アゼチジノールを、酸化して得られる、式(3)で示される1-R-3-アゼチジノンを経由し、これにN-アルキルアミンを反応させて、式(4)で示される1-R-3-アルキルアミノアゼチジンを製造する工程からなる1-R-3-アルキルアミノアゼチジンの製造方法である。

【0009】本発明にかかるR基において、上記低級アルコキシカルボニル基はメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、Boc(第3級ブトキシカルボニル基)等を挙げることができ、好ましくはBoc(第3級ブトキシカルボニル基)であり、アリール低級アルキルオキシカルボニル基は、好ましくはベンジルオキシカルボニル基であり、アリール低級アルキル基としてはベンジル、トリチル、フェニルエチルを挙げることができ、好ましくはフェニルエチル基である。

【0010】本発明にかかるR'基は、アルキル基、好ましくは、低級アルキル基であり、低級アルキルには飽和の直鎖または分枝状の、炭素原子1~6個、好ましくは1~5個、より好ましくは1~4個を含む炭化水素残基をいう。例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチルなどが含まれる。

【0011】上記酸化は、DMSO中でN-クロロスクシンイミド(NCS)、N,N'-ジクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、無水トリフルオロ酢酸(TFA)、三

酸化硫黄-ピリジン錯体等で行うことができるが、好ましくはDMSO中で三酸化硫黄-ピリジン錯体との反応によって行う。

【0012】上記R基がBoc基である場合の脱離は好ましくはトリフルオロ酢酸を作用させて行い、2トリフルオロ酢酸塩として高収率で3-アルキルアミノアゼチジンを得ることができる。フェニルチル基の脱離は水素雰囲気下接触還元し、トリフルオロ酢酸塩として3-アルキルアミノアゼチジンを得ることができる。

【0013】本発明の第3は、式(2)で示される1-R-3-アゼチジノール(Rは、Bocまたはフェニルエチル基である)を、DMSO中で三酸化硫黄-ピリジン錯体と反応させて得られる、式(3)で示される1-R-3-アゼチジノンを製造する工程からなる1-R-3-アゼチジノンの製造方法である。

【0014】本発明の第4は、式(3)で示される1-R-3-アゼチジノン(Rは、Bocまたはフェニルエチル基である)にN-アルキルアミンを反応させて、式(4)で示される1-R-3-アルキルアミノアゼチジンを製造する工程からなる1-R-3-アルキルアミノアゼチジンの製造方法である。

【0015】本発明の第5は、式(5)で示される1-Boc-3-アルキルアミノアゼチジンにトリフルオロ酢酸を作用させてBoc基を脱離させ、2トリフルオロ酢酸塩として高収率で式(1)で示される3-アルキルアミノアゼチジンを得る工程からなる3-アルキルアミノアゼチジン・2TFAとして3-アルキルアミノアゼチジンを得る製造方法である。

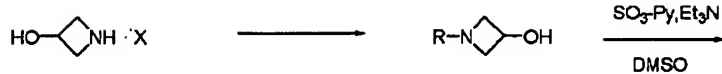
【0016】本発明の第6は、式(6)で示される1-フェニルエチル-3-アルキルアミノアゼチジンを接触還元させてフェニルエチル基を脱離させた後、トリフルオロ酢酸を添加し、3-アルキルアミノアゼチジン・2TFAとして3-アルキルアミノアゼチジンを得る製造方法である。

【0017】本発明は3-アゼチジノールを出発物質として、1-Boc-3-アゼチジノンまたは1-フェニルエチル-3-アゼチジノンを経由して、3-アルキルアミノアゼチジンを製造する方法を含むが、中間体である1-Boc-3-アゼチジノン、1-フェニルエチル-3-アゼチジノンおよび、本発明の製造方法によって高収率で得られる脱Boc化または脱フェニルエチル化された3-メチルアミノアゼチジン・2トリフルオロ酢酸塩および3-エチルアミノアゼチジン・2トリフルオロ酢酸塩は新規化合物である。

【0018】

【発明の実施の形態】本発明による3-アルキルアミノアゼチジンの製造方法についてさらに説明を行う。

【化2.1】



【0019】1) 1-R-3-アゼチジノールの製造(1-R化) しくは30~40時間反応させる。

Rが低級アルコキシカルボニル基、アリール低級アルコキシカルボニル基の場合は、通常当分野で用いられる方法を用いて、3-アゼチジノールと炭酸ナトリウム等の塩基の存在下に低級アルコキシカルボニルクロライド、アリール低級アルコキシカルボニルクロライドと反応させて製造することができる。出発物質である3-アゼチジノールは、例えば、本発明者らが開発した3-アゼチジノールの製法に従って得ることができる(特開2000-143622号)。また、Rがアリール低級アルキル基の場合は、アリール低級アルキルアミンとエピクロルヒドリンと反応させる本発明者らが開発した方法(特開2000-143622号)に従って製造することができる。

【0020】2) 1-R-3-アゼチジノンの製造(酸化)

上記で得られた1-R-3-アゼチジノールの酸化は、DMSO中でN-クロロスクシンイミド(NCS)、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、無水トリフルオロ酢酸(TFA)、三酸化硫黄-ピリジン錯体等で行うことができるが、好ましくはDMSO中で三酸化硫黄-ピリジン錯体との反応によって行うことができる。DMSO中SO<sub>3</sub>-ピリジン複合体を、1-R-3-アゼチジノールに対して、3~10当量、好ましくは3~5当量、より好ましくは4~5当量で、温度-10~30℃、好ましくは-10~10℃、より好ましくは-10~0℃にて、反応時間1~20時間、好ましくは3~10時間、より好ましくは2~4時間反応させる。

【0021】3) 1-R-3-アルキルアミノアゼチジンの製造(アルキルアミノ化)

上記で得られた1-R-3-アゼチジノンにアルキルアミンを、1-R-3-アゼチジノンに対して、10~30当量、好ましくは10~20当量、より好ましくは10~15当量で、温度10~40℃、好ましくは20~40℃、より好ましくは25~30℃にて、反応時間25~100時間、好ましくは30~50時間、より好ま

【0022】4) 3-アルキルアミノアゼチジンの製造(R基の脱離)

1-R-3-アルキルアミノアゼチジンのR基を当分野の通常の方法で脱離させることができる。例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニル等の低級アルコキシカルボニル基についてはHBrまたはHCl/AcOH、トリフルオロ酢酸(TFA)で脱離することができ、好ましくはTFAを用いる；アリール低級アルキルオキシカルボニル基であるベンジルオキシカルボニルについてはH<sub>2</sub>/Pd、HIまたはHBrまたはHCl/AcOH等で脱離させ；ベンジルについてはH<sub>2</sub>/Pd、Na/NH<sub>3</sub>で脱離、フェニルエチルについてH<sub>2</sub>/PdまたはH<sub>2</sub>で脱離させることができる。

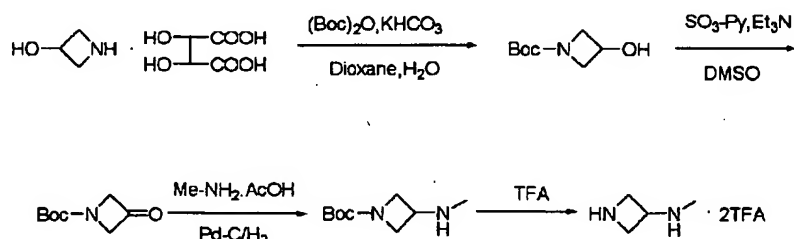
【0023】1-Boc-3-アルキルアミノアゼチジンのBoc基は、HCl、HBr、トリフルオロ酢酸などの酸によって脱離させることができるか、トリフルオロ酢酸がこのましい。トリフルオロ酢酸を用いると、安定な3-アルキルアミノアゼチジン・2トリフルオロ酢酸塩が形成され、収率が極めてよい。トリフルオロ酢酸を1-Boc-3-アルキルアミノアゼチジンに対して、5~20当量、好ましくは10~20当量、より好ましくは10~15当量で、温度-20~20℃、好ましくは-10~10℃、より好ましくは-10~5℃にて、反応時間0.5~5時間、好ましくは0.5~3時間、より好ましくは0.5~1時間反応させる。

【0024】なお、例えば3-メチルアミノアゼチジン・2塩酸塩は吸湿性が強く、極めて取り扱いにくい化合物である。3-アルキルアミノアゼチジンの2トリフルオロ酢酸塩は、吸湿性がほとんどなく安定しており、製造工程中の取り扱いにも極めて優れている。

【0025】

【実施例】実施例1~4までは下記の反応式に従って、出発物質3-アゼチジノールを用いて目的物質である3-メチルアミノアゼチジンを得る。

【化22】



【0026】実施例1 1-Boc-3-アゼチジノールの合成(3-アゼチジノールのBoc化)

コルベンに、炭酸水素カリウム37.4 g (0.17×2.2モル)、水140ml、ジオキサン57mlを仕込み、3-アゼチジノール酒石酸塩(C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>7</sub>, Mol. Wt. : 223.18)37.9 g (0.17モル)を少しずつ加え溶解する。(発泡しながら25℃で溶解)10℃まで冷却後(Boc)<sub>2</sub>O 40.8 g (0.17×1.1モル)のジオキサン20ml溶液を2時間で滴下し、さらに一夜攪拌する。反応液は、酢酸エチル100ml、60mlで2回抽出し合わせて10%食塩水60ml+酢酸2ml、10%食塩水60mlで洗浄し減圧濃縮する。ヘプタン20mlを加え再度減圧濃縮し酢酸エチルを除去する。酢酸エチル5ml、ヘプタン170mlを加え冷却析晶させる(-10℃まで)。結晶は手早く濾取し、26.74 g (収率90.8%)の1-Boc-3-アゼチジノール(C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>, Mol. Wt. : 173.2)を得る。

【0027】粗1-Boc-3-アゼチジノール20 gは酢酸エチル5mlを加えたヘプタン100mlに加熱溶解し(50℃)、-10℃まで冷却析晶させ、濾取し、19.16 gの精製1-Boc-3-アゼチジノールを得る。(再結収率95.8%)<sup>1</sup>H-NMR (60MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.43(9H, s), 3.67~4.26(5H, m), 4.53(1H, bs)

【0028】実施例2 1-Boc-3-アゼチジノンの合成(1-Boc-アゼチジノールのDMSO中酸化)

1L三口コルベンに、1-Boc-3-アゼチジノール52.0 g (0.3mol), DMSO 120ml, トリエチルアミン210ml (1.5mol)、塩化メチレン10mlを仕込み、0℃まで冷却する。SO<sub>3</sub>-Py錯体200 g (1.25mol : 0.3×4.2mol)を10℃以下で少しずつ添加する。添加後30分10℃以下で攪拌後20℃で1時間攪拌する。反応液は冷却し、水1000mlに加え、酢酸エチル900ml×2回で抽出し、酢酸エチル層は合わせて3%クエン酸添加の10%食塩水450mlで2回洗浄し、活性炭9 gを加え濾過、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、オイルを得る。これに、ヘプタン240mlを加え冷却析晶する。Wet粗結晶51.0 gを更にヘプタン300mlで再結し43.6 g (収率84.4%)の1-Boc-3-アゼチジノン(C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>, Mol. Wt. : 171.19)を得た。融点 52~54℃  
<sup>1</sup>H-NMR (60MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.49(9H, s), 3.83(4H, s)

【0029】実施例3 Boc-3-メチルアミノアゼチジンの合成(還元的メチルアミノ化)

Boc-アゼチジノン20 g (0.116モル)をメタノール

ル270mlに溶解し、活性炭6.3 gを加え30分攪拌後、濾過する。1L三口コルベンにメタノール100ml、酢酸63 g (1.05モル)を仕込、これに40%メチルアミンメタノール溶液77.7 g (1モル)を氷冷下滴下する。これに、1-Boc-3-アゼチジノンメタノール溶液を加え、さらにWet 5% Pd-C 5 gを加え、メタノール50mlで洗浄し、常圧下水添した(24℃、40時間)。

【0030】原料がなくなったことをTLC(酢酸エチル:塩メチレン=3:7)で確認後、触媒を濾去後減圧濃縮し163 gのオイルを得る。これに、炭酸カリウム82.9 g (0.6モル)、水400mlを加え、酢酸エチル100ml×2回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、21.3 g (収率98.6%)のオイル状粗1-Boc-3-メチルアミノアゼチジン(C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Mol. Wt. : 186.25)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (60MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.43(9H, s), 1.74(1H, bs), 2.38(3H, s), 3.56~4.10(5H, m)

【0031】実施例4 3-メチルアミノアゼチジン(脱Boc化)

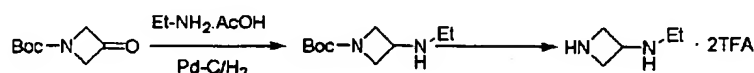
粗1-Boc-3-メチルアミノアゼチジン18.6 g (0.1モル)を酢酸エチル36mlに希釈し、トリフルオロ酢酸90ml (135 g)を氷冷下滴下する。氷冷下3時間攪拌後、室温で一夜静置する。TLCで原料がないことを確認後、減圧濃縮し38.9 gのオイルを得る。これをソルミックスAP-1(商品名、イソプロピルアルコール変性アルコール、日本化成社製)50ml+メタノール30mlを加え希釈、これに活性炭0.2 gを加え30分攪拌し、濾過する。減圧濃縮後、イソプロピルアルコール(IPA)100mlを加えゆっくり冷却し(氷冷)、析晶する。結晶は濾取し、冷イソプロピルアルコールを振り掛け洗浄し、減圧乾燥する。粗結晶Wet 25.9 g Dry 24.1 g (収率76.8%)

【0032】得られた粗結晶23 gをIPA150mlに加熱溶解(70℃)し、濾過後ゆっくり冷却析晶させる。結晶は濾取し、ロート上IPAで振り掛け洗浄し、減圧乾燥して3-メチルアミノアゼチジン・2TFA塩(C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, Mol. Wt. : 314.18 g)を得る。(収率67.6%) 再結母液回収品(IPA-IPE析晶)1.89 g (収率6.3%)

<sup>1</sup>H-NMR (60MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 2.78(3H, s), 4.67(5H, s), 5.22(4H, s)

【0033】実施例5 3-エチルアミノアゼチジンの合成(還元的エチルアミノ化)

【化23】



1-Boc-3-アゼチジノン(C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>, Mol. Wt. : 171.19)17.1 g (0.1モル)をメタノール6

6mlに溶解し、活性炭1.7 gを加え30分攪拌後、さらに活性炭1.7 gを加え1時間攪拌後濾過する。10

0.0 ml 3 ツロコルベンにメタノール 8.3 ml、酢酸 5.2. 3 g (0.1 × 1.05 mM) を仕込み、これに 70% エチルアミン水溶液 53.3 g (0.1 モル) を氷冷下滴下する。これに、1-Boc-3-アゼチジノンメタノール溶液を加え、さらに Wet 5% 3.3 Pd-C 1 g を加え、メタノール 20 ml で洗浄し、常圧下 20~30℃ で還元した。一夜反応後、原料が残っていたため、触媒を濾過し、再度触媒を仕込み還元した。

【0034】原料がなくなったことを TLC (クロロホルム：メタノール = 9 : 1) で確認後、触媒を濾去後減圧濃縮し 117 g のオイルを得る。これに、炭酸カリウム 73 g (0.53 モル)、水 330 ml を加え、酢酸エチル 200 ml × 2 回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、20.4 g オイル状粗 1-Boc-3-エチルアミノアゼチジン ( $C_{10}H_{20}N_2O_2$ , Mol. Wt. : 200.28) を得た。収率 101.9%

$^1H$ -NMR (300MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.19 (3H, t), 1.43 (9H, q), 2.61 (2H, q), 3.57~4.11 (5H, m)

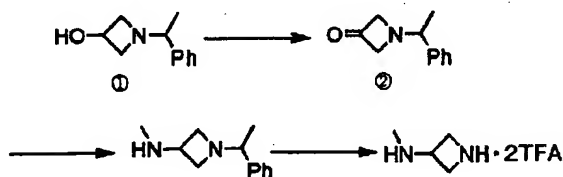
#### 【0035】脱Boc化

粗 1-Boc-3-エチルアミノアゼチジン 15.0 g (74.9 mmol) を酢酸エチル 60 ml に溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸 7.5 ml を加え (添加と同時に結晶化してくる)、1.5 時間攪拌し TLC で原料の消失を確認後、減圧濃縮する。メタノール 150 ml に溶解後ろ過し、少し減圧濃縮し IPA 約 600 ml を加え結晶化、さらに減圧濃縮し、メタノールを除去する。結晶は濾取し、減圧乾燥し、3-エチルアミノアゼチジン・2 TFA ( $C_9H_{14}F_6N_2O_4$ , Mol. Wt. : 328.18) を得る。Dry 18.4 g 収率 75% (2 TFA 塩として) TLC モノスポット (n-プロパノール：濃アンモニア水 = 2 : 1)

$^1H$ -NMR (300MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.19 (3H, t), 2.89 (2H, q), 4.06~4.33 (5H, m), 5.20 (4H, s)

【0036】実施例 6 1-フェニルエチル-3-メチルアミノアゼチジン・2 TFA 塩の製造

#### 【化24】



【0037】(1) ① 1-フェニルエチル-3-アゼチジノール (①) から 1-フェニルエチル-アゼチジノン (②) の製造

1-フェニルエチル 3-アゼチジノール (① Mol. Wt. : 177.25) (509.2 mg, 2.873 mmol) をジメチルスルホキシド 5.1 ml に溶解し、トリエチルアミン 2.00 ml (14.4 mmol) を加えた。この溶液に三酸化硫黄-ピリジン錯体 922.2 mg (5.795 mmol) のジメチルス

ルホキシド溶液 1.0 ml を 5 分間かけて加えた。25 分間室温で攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 ml を加え、酢酸エチル 30 ml で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィ (BW 820 MH 50 g, ヘキサン：酢酸エチル 3 : 1 → 2 : 1) で分離精製し、淡黄色状物の 1-フェニルエチル-3-アゼチジノン (② Mol. Wt. : 175.23) 201.4 mg (収率 : 40%) を得た。

$^1H$ -NMR (600MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.37 (3H, d, J = 6.0Hz), 3.54 (1H, q, J = 6.0Hz), 3.96 (2H, d, J = 16.0Hz), 4.03 (2H, d, J = 16.0Hz), 7.26~7.37 (5H, m)

【0038】(2) 1-フェニルエチル-3-アゼチジノン (②) から 1-フェニルエチル-3-メチルアミノアゼチジン (③) の合成

1-フェニルエチル-3-アゼチジノン (②) 36.4 mg (0.208 mmol)、メタノール 2.0 ml に溶解した後、25% メチルアミン水溶液 139  $\mu$ L (1.04 mmol)、10% パラジウム炭素 28 mg を順次加え、水素加圧 (約 3 気圧) 下室温で 36 時間攪拌した。反応物を濾過し、濾去物をメタノールで洗浄して合わせた濾液を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 5 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に濃縮乾固し、淡黄色状物の 1-フェニルエチル-3-メチルアゼチジン (③, Mol. Wt. : 190.29) 39.3 mg (収率 : 99%) を得た。

Rf 値 : 0.31 (n-BuOH : AcOH :  $H_2O$  = 4 : 1 : 2)

$^1H$ -NMR (600MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.15 (3H, d, J = 7Hz, C-Me), 2.27 (H, s, N-Me), 2.60 (1H, m, H-2 または 3 または 4), 2.67 (1H, dd, J = 5 および 7Hz, H-2 または 3 または 4), 3.18 (1H, q, J = 7Hz, Me-CH), 3.25~3.30 (2H, m, H-2 または 3 または 4), 3.58 (1H, m, H-2 または 3 または 4), 7.13~7.28 (5H, m, Ar-H)

【0039】(3) 1-フェニルエチル-3-メチルアミノアゼチジン (③) から 3-メチル-アミノアゼチジン・2 TFA 塩 (④) の合成

1-フェニルエチル-3-メチルアミノアゼチジン (③) 39.3 mg (0.207 mmol) にメタノール 0.83 ml、酢酸 0.18 ml を加え溶解し、水素雰囲気下 (1 気圧) 下 50℃ にて激しく攪拌した。反応物を濾過し、濾去物をメタノールで洗浄し、合わせた濾液を 10% メタノール-TFA で pH 4 に調整した後、2 回トルエンと共沸させた後、減圧乾固して、無色油状物の化合物 3-メチルアミノアゼチジン・2 TFA 塩 (④ Mol. Wt. : 314.18) 61.8 mg を得た。(収率 : 96%)

Rf 値 : 0.10 (n-BuOH : AcOH :  $H_2O$  = 4 : 1 : 2)

$^1H$ -NMR (600MHz,  $OD_3OD$ ):  $\delta$  2.72 (3H, s, N-Me), 4.34~4.50 (5H, m, H-2, 3 または 4)

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>

識別記号

F I

テーマコード (参考)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**